

Два различных направления реакции этилового эфира 6-метил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты с тиофенолятами

Трафимова Л.А.,* Фесенко А.А., Шуталев А.Д.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, проспект Вернадского, 86, Москва 119571. Факс: (495)936-8909; тел: (495)936-8910; E-mail: TrafimovaL87@mail.ru

Реакция этилового эфира 6-метил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты с PhSNa или PhSK приводит к образованию этилового эфира 4-метил-2-оксо-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-5-карбоновой кислоты и/или этилового эфира 6-метил-2-оксо-4-(фенилтиометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты. Показано, что результат реакции зависит от соотношения реагентов, времени реакции и температуры. Полученные данные интерпретированы в рамках протекания процесса по двум параллельным механизмам. Направление реакции в значительной степени определяется основностью-нуклеофильностью реакционной среды. Сделанные выводы были подтверждены при изучении реакции 4-метилоксиметил-6-метил-5-тозилтетрагидропиримидин-2-она с PhSNa/PhSH и этилового эфира 6-метил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты с NaCN/HCN или NaCH(COOEt)₂/CH₂(COOEt)₂.

Введение

Реакции расширения цикла широко используются в органической синтезе¹, в частности в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений^{1,2}. Одним из важных примеров расширения цикла на один атом углерода является превращение тетрагидропиримидинов **1** в тетрагидро-1,3-дiazепины **2** под действием нуклеофильных реагентов (схема 1)³.

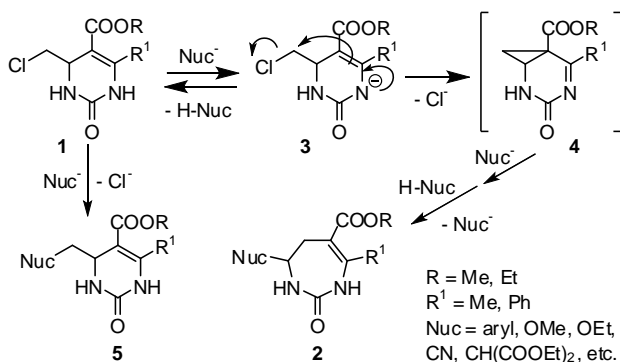


Схема 1

Было постулировано³, что diaзепины **2** получают через образование бициклических интермедиатов **4**, содержащих циклопропановое кольцо (Схема 1). Последние, в свою очередь, получают путем отщепления протона от атома N₍₁₎ под действием нуклеофила с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора в ионе **3**. Таким образом, существенное значение для превращения **1** в **2** имеет не только нуклеофильность нуклеофила, но и его основность. Следует однако отметить, что в цитированных работах не проводилось изучение влияния условий реакции **1** с нуклеофилами на ее результат. Так, например, нельзя исключать в определенных условиях образования продуктов прямого замещения

атома хлора – пиримидинов **5**. Таким образом, представлялось целесообразным детально изучить влияние различных факторов на реакцию **1** с нуклеофилами, а именно влияние нуклеофильности и основности нуклеофила, соотношения реагентов, природы растворителя, времени и температуры реакции. В качестве субстрата в настоящей работе мы использовали легкодоступный пиримидин **6**, а в качестве нуклеофильных реагентов – PhSNa или PhSK, сочетающие высокую нуклеофильность и сравнительно низкую основность⁴. Нуклеофильные реагенты генерировались при действии на тиофенол NaH или KOH.

Результаты и обсуждение

Нами показано, что при реакции **6** с небольшим избытком PhSNa (1.08 эквив) в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 7 ч с выходом 66% образуется продукт расширения цикла, diaзепин **7** (схема 2).

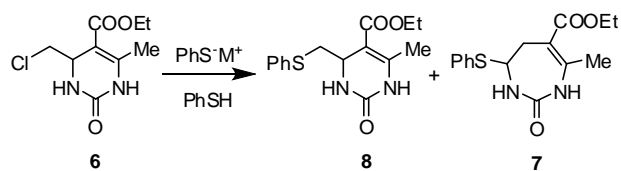


Схема 2

¹H ЯМР спектр неочищенного вещества показал, что в нем в качестве примеси (3 мол%) присутствует продукт нуклеофильного замещения атома хлора в **6**, тетрагидропиримидин **8** (табл., строка 1). В аналогичных условиях **6** реагирует с PhSNa (1.10 эквив) в THF (20°C, 7 ч) исключительно селективно с образованием лишь diaзепина **7** (строка 2). Однако в этом случае остается небольшое количество непрореагировавшего **6** (9 мол%). Использование EtOH в качестве растворителя резко замедляет

реакцию **6** с PhSK (1.10 эквив) (степень конверсии **6** составляет 8% за 7 ч при 20°C) и уменьшает селективность процесса (**7:8** = 7:1) (строка 3).

Значительное влияние на соотношение **7:8** и скорость реакции, оказывает наличие избытка PhSH. Действительно, при реакции **6** с PhSNa (1.05–1.10 эквив) в MeCN в течение 7 ч при комнатной температуре при увеличении количества PhSH возрастает количество пиримидина **8** по сравнению с диазепином **7** (строки 1, 4–6). При использовании 1.90 эквивалентов PhSH образуется исключительно пиримидин **8** без примеси **7** (строка 6).

Степень конверсии соединения **6** в реакции с PhSNa в присутствии PhSH (1.90–2.22 эквив) возрастает с возрастанием температуры или времени реакции. Так, при кипячении **6** и PhSNa (1.10 эквив) в MeCN в присутствии PhSH (1.90 эквив) реакция завершается за 7 ч, однако ее селективность значительно снижается (строка 7). В то же время высокая селективность сохраняется при комнатной температуре и большом времени реакции (строки 8 и 9). Обнаруженная нами закономерность в реакции **6** с PhSNa между соотношением продуктов **7:8** и количеством PhSH проявляется также при длительном проведении реакций при комнатной температуре (строки 8 и 10), при нагревании (строки 11, 12 и 13), при использовании EtOH в качестве растворителя (строки 3 и 14).

Таким образом, оптимальными условиями превращения **6** в диазепин **7** является обработка **6** с PhSNa (1.08 эквив) в MeCN при комнатной температуре в течение 7 ч, а оптимальными условиями превращения **6** в пиримидин **8** – реакция **6** с PhSNa (1.10 эквив) в MeCN в присутствии 2.22 эквив PhSH при комнатной температуре в течение 72.7 ч (строка 9).

Следует отметить, что превращение **6** в **7** и/или **8** протекает в условиях кинетического контроля.

MeCN в течение 8.1 ч или 29 ч приводило в обоих случаях к образованию смесей **7** и **8** в близких соотношениях (табл., строки 12 и 16). Кроме этого, кипячение смеси **7**, PhSH и PhSNa (1:1.9:0.1 соответственно) в MeCN в течение 7 ч с последующим упариванием и водной обработкой остатка давало вновь **7** с выходом 88%.

Полученные данные можно объяснить в рамках протекания реакции **6** с PhSNa или PhSK по двум параллельным механизмам. В апротонных растворителях (MeCN или THF) в отсутствие PhSH (максимальная основность среды) тиофенолят-анион, действуя как основание, отщепляет протон от N₍₁₎H с образованием аниона **3** (R = Et, R¹ = Me) (Схема 1), и далее образуется диазепинон **7**. Причем, с ростом количества PhSH уменьшается количество аниона **3** и, как следствие, происходит ингибирование образования диазепинона **7**. В этом случае реакция **6** с PhSNa, по-видимому, проходит по механизму S_N2 с образованием пиримидина **8**. Поскольку атом хлора является достаточно плохим нуклеофугом, скорость этого процесса низка и для завершения реакции требуется большое время или нагревание. Низкая скорость реакции наблюдается также при проведении реакции **6** с PhSK в EtOH, что объясняется снижением основности и нуклеофильности системы в полярном протонном растворителе.

Представляло интерес изучить, насколько применимы обнаруженные нами закономерности реакции **6** с PhSNa в случае других субстратов. Ранее нами было описано превращение 4-мезилоксиметил-5-тозилтетрагидропиримидинона **10** с высоким выходом в 6-тозил-4-фенилтиотетрагидро-1,3-дiazепинон **11** при реакции **10** с PhSNa в MeCN⁵. В настоящей работе нами повторно изучена эта реакция в присутствии PhSH.

Как и ожидалось, при взаимодействии **10** с PhSNa/PhSH (1:1.08:2.47 соответственно) в MeCN (20°C, 23.7 ч) помимо диазепинона **11** наблюдается

Табл. Реакция пиримидина **6** с PhSNa или PhSK

№	Растворитель	Основание	Мольное соотношение 6:PhSH:Основание	Мольное соотношение 6:PhSNa:PhSH или 6:PhSK:PhSH	Условия реакции	Мольное соотношение ^a продуктов реакции 7:8:6
1	MeCN	NaH	1.00:1.08:1.09	1.00:1.08:0	20 °C, 7 ч	97:3:0
2	THF	NaH	1.00:1.10:1.10	1.00:1.10:0	20 °C, 7 ч	91:0:9
3	EtOH	KOH	1.00:1.13:1.10	1.00:1.10:0.03	20 °C, 7.5 ч	7:1:92
4	MeCN	NaH	1.00:2.02:1.10	1.00:1.10:0.92	20 °C, 7 ч	48:43:9
5	MeCN	NaH	1.00:2.21:1.05	1.00:1.05:1.16	20 °C, 7.2 ч	9:61:30
6	MeCN	NaH	1.00:3.00:1.10	1.00:1.10:1.90	20 °C, 7 ч	0:35:65
7	MeCN	NaH	1.00:3.00:1.10	1.00:1.10:1.90	80 °C, 7 ч	15:85:0
8	MeCN	NaH	1.00:3.29:1.10	1.00:1.10:2.19	20 °C, 47.9 ч	1:93:6
9	MeCN	NaH	1.00:3.32:1.10	1.00:1.10:2.22	20 °C, 72.7 ч	0:97:3
10	MeCN	NaH	1.00:2.24:1.05	1.00:1.05:1.19	20 °C, 48.2 ч	6:89:5
11	MeCN	NaH	1.00:2.20:1.10	1.00:1.10:1.10	80 °C, 8 ч	33:67:0
12	MeCN	NaH	1.00:3.26:1.08	1.00:1.08:2.18	80 °C, 8.1 ч	16:84:0
13	MeCN	NaH	1.00:4.43:1.10	1.00:1.10:3.33	80 °C, 8.1 ч	11:89:0
14	EtOH	KOH	1.00:2.23:1.10	1.00:1.10:1.13	20 °C, 7 ч	16:6:78
15	MeCN	NaH	1.00:3.31:1.10	1.00:1.10:2.21	80 °C, 29 ч	11:89:0

^a Согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии неочищенных продуктов.

Действительно, кипячение смеси **6**, PhSNa и PhSH в также образование пиримидинона **12** (**11:12** = 44:56)

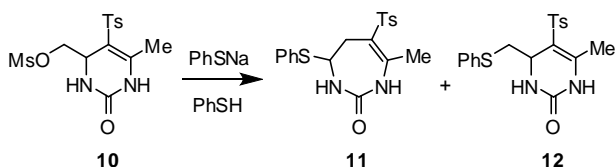


Схема 3

(Схема 3). Дальнейшее увеличение количества PhSH в реакции **10** с PhSNa ($10:\text{PhSNa}:\text{PhSH} = 1:1.24:3.82$, MeCN , 20°C , 42.4 ч) приводит к возрастанию содержания **12** в полученной смеси **11** и **12** до 92%.

Нами сделана попытка направить реакцию соединения **6** с нуклеофилами другими, чем PhSNa , в сторону образования не продуктов расширения цикла, диазепинов **2**, а в сторону получения продуктов замещения, пиримидинов **5**. Однако, реакция **6**, NaCN и HCN ($1:1.28:2.75$ соответственно) в DMCO (20°C , 32 ч) приводила к образованию смеси циано-диазепинона **13a** и исходного **6** в соотношении 41:59 (схема 4).

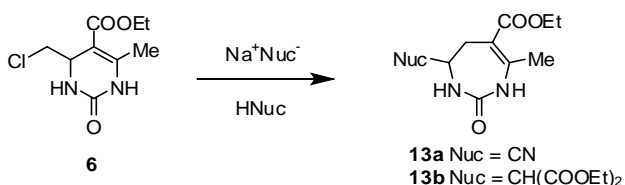


Схема 4

С образованием исключительно продукта расширения цикла, диазепинона **13b**, протекала также реакция **6** с $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2/\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ ($1:1.09:2.23$ соответственно) в MeCN (20°C , 33.4 ч). Образование только продуктов расширения пиримидинового цикла в случае реакций **6** с NaCN/HCN или $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2/\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$, в отличие от реакции **6** с $\text{PhSNa}(\text{PhSK})/\text{PhSH}$, можно объяснить, по-видимому, значительно большей основностью NaCN или $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2$ по сравнению с основностью PhSNa или PhSK .

Таким образом, мы впервые показали, что реакция 5-функционализированных 4-(X-метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов (X = хорошо уходящая группа) с нуклеофильными реагентами может приводить к образованию не только 2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,3-дiazepин-2-онов, являющихся продуктами расширения пиримидинового цикла, но и продуктов прямого нуклеофильного замещения уходящей группы, 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов. Направление реакции в значительной степени определяется основностью-нуклеофильностью реакционной среды. В случае реакции соединений **6** и **10** с такими нуклеофилами, как PhSNa или PhSK , являющихся сравнительно слабыми основаниями (pK_a 10.3 в DMCO), наблюдается образование соответствующих диазепинов **7** и **11**. Однако при проведении реакций **6** и **10** с указанными

нуклеофилами в присутствии их сопряженной кислоты PhSH помимо диазепинов **7** и **11** получают также пиримидины **8** и **12**, доля которых быстро возрастает с увеличением количества PhSH с параллельным уменьшением скорости реакции. В апротонных растворителях при использовании более 2 эквивалентов PhSH образуются практически чистые пиримидины **8** и **12**. В случае реакции соединения **6** с более основными нуклеофилами, NaCN или $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2$ (pK_a 12.9 и 15.9 соответственно в DMCO), даже при использовании добавки значительных количеств их сопряженных кислот, HCN или $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$, наблюдается образование только диазепинов **13a,b**.

Библиографический список

- Hesse M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*. Weinheim: VCH, 1991.
- Недавние работы см.: (a) Brahma S., Ray J. K. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008. Vol. 45. P. 311; (b) Manning J. R., Davies H. M. L. // *Journal of American Chemistry Society*. 2008. Vol. 130. P.8602; (c) Ferreira M. d. R. R., Cecere G., Pace P., Summa V. // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50. P. 148; (d) Cochi A., Burger B., Navarro C., Pardo D. G., Cossy J., Zhao Y., Cohen T. // *Synlett*. 2009. P. 2157; (e) Cho H., Iwama Y., Sugimoto K., Kwon E., Tokuyama H. // *Heterocycles*. 2009. Vol. 78. P. 1183; (f) Tsuritani T., Yamamoto Y., Kawasaki M., Mase T. // *Organic Letters*. 2009. Vol. 11. P. 1043; (g) Honda T., Aranishi E., Kaneda K. // *Organic Letters*. 2009. Vol.11. P. 1857; (h) Deukeleire S., D'hooghe M., De Kimpe N. // *Journal of Organic Chemistry*. 2009. Vol. 74. P. 1644; (i) Koya S., Yamanoi K., Yamasaki R., Azumaya I., Masu H., Saito S. // *Organic Letters*. 2009. Vol. 11. P. 5438; (j) Ueda M., Kawai S., Hayashi M., Naito T., Miyata O. // *Journal of Organic Chemistry*. 2010. Vol. 75. P. 914 (k) Baktharaman S., Afagh N., Vandersteen A., Yudin A. K. // *Organic Letters*. 2010. Vol. 12. P. 240.
- (a) Ashby J., Griffiths D. // *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*. 1974. P. 607; (b) Ashby J., Griffiths D. // *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1975. P. 657; (c) Bullock E., Garter R. A., Cochrane R., Gregory B., Shields D. C. // *Canadian Journal of Chemistry*. 1977. Vol. 55. P. 895; (d) Claremon D. A., Rosenthal S. A. // *Synthesis*. 1986. P. 664; (e) Patent 4,677,102 U.S. Substituted Diazepines and Derivatives thereof Useful in the Treatment of Cardiovascular Disorders / Baldwin J. J., McClure D. E., Claremon D. A.; *Chem. Abstr.* 1988, 109, 54794.
- Bordwell F.G., Hughes D. L. // *Journal of Organic Chemistry*. 1982. Vol. 47. P. 3224.
- Fesenko A.A., Tullberg M.L., Shutalev A.D. // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. P. 2344.
- Для PhSH , HCN и $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ равновесные кислотности (pK_a) в DMCO равны 10.3,^{4,7} 12.9⁷ и 15.9⁸, соответственно.
- Bordwell F. G. // *Accounts of Chemical Research*. 1988. Vol. 21. P. 456.
- Olmstead W. N., Bordwell F. G. // *Journal of Organic Chemistry*. 1980. Vol. 45. P. 3299.